

Neue Studien aus der Neurochirurgie

von Dr. med. Sylvia Bele, Regensburg

In den letzten 12 Monaten wurden wieder viele neue interessante Studien auf dem Gebiet der Neurochirurgie und Neurologie, auch mit Bezug zur Intensivtherapie, veröffentlicht. Leider ist es nicht möglich, alle aufzulisten und zu besprechen, so dass dieser Newsletter-Beitrag nur einen Überblick über einige Studien geben wird. Wir sind aber bemüht, alle Bereiche der Neurointensivmedizin abzudecken und auch Studien mit Verbesserung des Outcomes durch Physiotherapie etc. mit aufzunehmen.

1. Longterm Outcome of comatose cardiac arrest survivors fulfilling guideline criteria of poor prognosis and not undergoing withdrawal of life sustaining therapy (LOCAS-noW)

Es handelt sich um eine prospektive multizentrische Beobachtungsstudie. Anhand der Planung ergab sich eine notwendige Anzahl von 120 Patient:innen, um eine fundierte Aussage über den Vorhersagewert der Prognose-Diagnostik gemäß aktuellen Leitlinien bei komatösen Überlebenden eines Herz-Kreislaufstillstands mit Indikator(en) für ein schlechtes Outcome bei Verzicht auf einen Therapierückzug treffen zu können.

Wissenschaftlicher Hintergrund

Trotz aller Fortschritte in der Primärbehandlung von Patient:innen mit und nach Herz-Kreislauf-Stillstand, u.a. durch optimierte Reanimationsalgorithmen, ist die Überlebensrate mit etwa 10% weiterhin gering (1,2). Auch nach primärem Wiedererlangen eines spontanen Kreislaufs (Return of spontaneous circulation, ROSC) liegt die Mortalität während des Krankenhausaufenthalts bzw. innerhalb der ersten 30 Tage bei etwa 60% (3). Bei primärem Überleben hängt die Prognose vom Ausmaß des neurologischen Schadens ab. Das klinische Bild der hypoxisch-ischämischen Enzephalopathie (HIE) ist sehr variabel und kann von subtilen neuropsychologischen Störungen ohne Alltagsrelevanz bis zu einem Syndrom der reaktionslosen Wachheit (SRW, ‚Wachkoma‘) reichen.

Die Rolle des Neurologen/der Neurologin besteht in der möglichst genauen Prognostizierung des neurologischen Outcomes bei komatösen Patient:innen nach Wiedererlangen eines spontanen Kreislaufs. Hierzu stehen neben der klinischen Beurteilung Zusatzverfahren wie Elektroenzephalographie, somatosensorisch evozierte Potentiale, laborchemische Marker des neuronalen Schadens (Serumkonzentration der Neuronen-spezifische Enolase, NSE; neuerdings auch der Neurofilament Leichtketten, NFL) sowie bildgebende Verfahren (kraniale Computertomographie, CT; Kernspintomographie, MRT) zur Verfügung. Fallstricke sind mögliche Confounder wie z.B. Sedierung oder metabolische Störungen, vorwiegend aber die Beurteilung anhand einzelner Parameter und eine zu frühzeitige Prognostizierung. Um eine möglichst akkurate Prognostizierung zu gewährleisten, empfehlen sowohl der European Resuscitation Council (ERC) /die European Society of Intensive Care Medicine (ESICM) (4) als auch die Deutsche Gesellschaft für Neurologie (5) multimodale prognostische Algorithmen, die Zeitpunkt der Diagnostik, mögliche Confounder, die Würdigung kongruenter Ergebnisse sowie mögliche Wiederholungsuntersuchungen bei nicht eindeutiger Befundkonstellation berücksichtigen.

Einschlusskriterien:

- Alter > 18 J,
- Einwilligung des gesetzlichen Vertreters,
- Überlebende eines Herz-Kreislaufstillstands (außerhalb oder innerhalb der Klinik = OHCA/IHCA),
- Koma oder Syndrom der reaktionslosen Wachheit zum Zeitpunkt der neurologischen Beurteilung (GCS-M \leq 3), frühestens 72h nach Reanimation,

- Neurologische Prognose-Diagnostik wurde anhand mindestens drei der folgenden fünf Parameter durchgeführt: klinischer Befund frühestens an Tag 3 bei sedierungsfreier/niedrig sediertem/-r Patient/-in (obligat, Durchführung durch Neurologen/-in); NSE Serumkonzentration nach 48-96h; EEG 48h bis 7d nach cardiac arrest (CA) bei sedierungsfreier/niedrig sediertem/-r Patient/-in; Medianus-SEP frühestens nach 48 Stunden, mindestens 2-Kanal-SSEP; CCT oder CMRT zwischen Tag 3 und Tag 7,
- Mindestens 1 Parameter prognostiziert laut Beurteilung vor Ort ein schlechtes Outcome: Fehlende Pupillen-Lichtreaktion mind. 72h nach Reanimation, Serumkonzentration der NSE > 90ng/ml, bilateral fehlende kortikale Medianus-SSEP, „highly malignant“ EEG, bildmorphologische Zeichen einer schweren HIE in der CCT/CMRT und lebend aus dem Krankenhaus entlassen.

Das wichtigste Ausschlußkriterium ist der komplette Rückzug aus der Therapie, wobei einzelne Schritte wie DNI oder DNR möglich sind.

Geplante „Interventionen“ sind:

Telefoninterview mit gesetzlichem Betreuer und ggf. Patient, Pflegenden nach 30 Tagen, Neurologische Untersuchung nach sechs Monaten mit Erhebung von:

- modified Ranking Scale (mRS) Score,
- Cerebral Performance Categories (CPC) Score,
- Glasgow Outcome Scale Extended (GOSE) Score,
- Coma Recovery Scale Revised (CRS-R) (wird nur erhoben, falls mRS=5 und CPC=4, zur Abgrenzung SRW vs. MCS).

Primärer Endpunkt:

- Positiv prädiktiver Wert (PPV) mit 95% Konfidenzintervall der Prognosekategorie infaust oder wahrscheinlich schlecht (mindestens ein Parameter sagt ein schlechtes Outcome vorher) für die Vorhersage eines schlechten neurologischen Outcomes nach 6 Monaten, definiert als mRS 5-6.

Sekundäre Endpunkte:

- Spezifität und PPV der Prognosekategorie infaust oder wahrscheinlich schlecht für die Vorhersage von mRS 5-6 nach 30 Tagen,
- Spezifität und PPV der Prognosekategorie infaust oder sehr wahrscheinlich schlecht für die Vorhersage eines schlechten neurologischen Outcomes anhand der übrigen verwendeten Outcome-Skalen (CPC, GOSE),
- Spezifität und PPV der Prognosekategorie infaust und sehr wahrscheinlich schlecht für die Vorhersage eines Syndroms der reaktionslosen Wachheit (im Gegensatz zu MCS oder besser),
- Deskriptive Analyse: Verteilung des Outcomes gemäß mRS, CPC und GOSE nach 30 Tagen und 6 Monaten für jeden einzelnen prognostischen Test (klinische Untersuchung, NSE, SSEP, EEG, CCT, CMRT),
- Shift des Outcomes gemäß mRS, CPC und GOSE bei offener oder guter Prognose vom Zeitpunkt der Entlassung zum Zeitpunkt nach 30 Tagen und 6 Monaten.

Geplant ist eine Studiendauer von 48 Monaten.

Stand: Rekrutierung von Patienten und weiteren Studienzentren.

2. „duoABLE“ for Patients with Stroke and their Caregivers

Ziel dieser Studie ist es zu testen, ob ein individualisiertes Trainingsprogramm mit Aktivitäten, die den Patienten gefallen und die sowohl für Patient:innen nach ischämischen und hämorrhagischem „Schlaganfall“ als auch deren Betreuern/Betreuerinnen sich und akzeptabel sind ein physikalisch aktives Leben bewirken kann.

Das „duo“ aus Patient/-in und Betreuer/-in wird gebeten, zu zwei Zeitpunkten bestimmte Einschätzungen abzugeben, einen Aktivitätstracker zu tragen und in insgesamt 12 Sessions mit einem/einer Arbeitstherapeuten/-in und an einem Abschlussinterview teilzunehmen.

Die Bewertungen der Lebensqualität und deren Verbesserung werden anhand des Client Satisfaction Questionnaire-8 (CSQ-8) durchgeführt.

Intervention:

12 Sitzungen (2/Woche) à 30 Minuten, um die Aktivitäten, Problemlösungsstrategien, Selbstbeurteilung der Patient:innen und Betreuer:innen sowie die soziale Unabhängigkeit der Beteiligten zu untersuchen. Ziel ist die Verbesserung der sozialen und physischen Aktivitäten der Betroffenen.

Primäres Outcome ist die Zufriedenheit der Teilnehmer:innen, die mit Hilfe des Client Satisfaction Questionnaire-8 (CSQ-8) ermittelt wird.

Sekundäre Outcomeparameter sind unter anderem die Veränderung der Aktivitäten der Betroffenen, den Anteil der Zeit pro Tag, den die Patient:innen im Sitzen verbringen zu ermitteln und zu verringern, sowie die Veränderungen der gesundheitsbedingten Lebensqualität (mit Hilfe des EuroQoL-5 Dimensions-5 Levels (EQ-5D-5L) Bogens), zu ermitteln.

Geplant ist der Einschluß von 40 Patient:innen/Betreuer:innen Duos; Rekrutierung soll ab 10/2023 erfolgen.



3. Umbilical Cord-derived Mesenchymal Stem Cells für Ischemic Stroke (UMSIS)

Die Therapie mit Stammzellen zur Behandlung nach ischämischen Schlaganfall ist seit etwas mehr als 20 Jahren Thema verschiedener Arbeiten – allein im Jahr 2018 40 klinische Studien - und ist auch Thema der hier vorgestellten Studie. Trotz verbesserter Behandlungsmethoden sind die Folgen und Schäden nach einem Schlaganfall meist nicht zu beeinflussen. Der Ansatz geht davon aus, dass Stammzellen potentiell die Schädigung nach einem ischämischen Schlaganfall reduzieren können. Auch im Jahr 2023 gibt es wieder mehrere Studien. Die hier aufgeführte Studie ist hierfür ein exemplarisches Beispiel.

Hierbei handelt es sich um eine doppelblinde Placebo-kontrollierte klinische Phase II Studie, um die Sicherheit und Effizienz der intravenösen Gabe von aus der Nabelschnur gewonnenen Mesenchymalzellen, die innerhalb von 6 Monaten Patienten mit ischämischem Schlaganfall appliziert werden, zu evaluieren.

Nach biometrischen Berechnungen sollen 200 Patienten in die randomisierte, placebokontrollierte, doppelblinde Studie mit den unten gelisteten Ein- und Ausschlusskriterien eingeschlossen werden.

Die Auswertung erfolgt in verschiedenen Gruppen (je nach Zeitdauer zwischen der Ischämie und dem Beginn der Therapie) anhand vieler Endpunkte mit Nachuntersuchungen bis zu einem Jahr nach Therapie.

Arm 	Intervention/treatment 
Experimental: Treatment group intravenous umbilical cord derived mesenchymal stem cells	Biological: Umbilical Cord-derived Mesenchymal Stem Cells umbilical cord derived mesenchymal stem cells were intravenously injected in a single dose of one hundred million.
Placebo Comparator: Placebo Comparator intravenous placebo solution with the same appearance as the treatment group.	Drug: Placebo intravenous placebo solution with the same appearance as the treatment group.

Inclusion Criteria:

1. Age: 18-80 years old;
2. Patients with anterior circulation cerebral infarction;
3. NIHSS: 6-25, and the limb movement score is at least 2 points;
4. Hemoglobin > 115g / L, platelet > 100 × 10⁹ / L, leukocyte > 3 × 10⁹ / L;
5. the time from onset to treatment: group A (6-24 hours) 、 group B (1-3 days) 、 group C (4-7 days) 、 group D (1-4 weeks) 、 group E (1-6 months) ;
6. The patient or the legal representative of the patient can and is willing to sign the informed consent.

Exclusion Criteria:

1. Patients who need or expect decompressive craniectomy;
2. Patients who need or are expected to receive endovascular treatment ;
3. Patients receiving intravenous thrombolysis;
4. Disturbance of consciousness ;
5. Pregnant women or women of childbearing age who have not taken effective contraceptive measures;
6. Intracranial hemorrhagic diseases: cerebral hemorrhage, subarachnoid hemorrhage, etc;
7. Posterior circulation cerebral infarction;
8. Tumor patients;
9. Epilepsy patients;
10. Severe neurological deficit caused by stroke (MRS = 5);
11. Previous diseases with obvious functional impairment, such as Parkinson's disease, motor neuron disease, moderate Alzheimer's disease, osteoarthritis, etc;
12. Patients with history of coagulation disorders, systemic bleeding tendency and thrombocytopenia (< 100000 / mm³);
13. Chronic liver disease, liver and kidney dysfunction, elevated ALT or ast (2 times higher than the upper limit of normal value), elevated serum creatinine (1.5 times higher than the upper limit of normal value) or dependent on renal dialysis;
14. Patients with moderate to severe mental illness obviously interfere with treatment compliance;
15. Patients with high blood pressure (systolic blood pressure > 180mmhg) or low blood pressure (systolic blood pressure < 90mmHg);
16. The expected survival time is less than one year;
17. Those who have conducted other trials within 3 months;
18. Other circumstances considered unsuitable by the researcher.

Als primäres Outcome wurde der modified Rankin Scale 90 Tage nach Therapie gewählt. Daneben wurden eine Vielzahl an sekundären Outcomeuntersuchungen gewählt: 1. Modified Rankin Scale nach 180 und 360 Tagen, 2. NIHSS , MOCA, MMSE und andere neurologische Untersuchungen nach 90, 180 und 360 Tagen, 3. Unterschiede in der Bildgebung (MRT Flair und DTI) nach 90,180 und 360 Tagen, 4. Unterschiede bei Biomarkern (CPEC, VEGF etc.) nach 90,180 und 360 Tagen, 5. Adverse Events nach 360 Tag.






Stand: Rekrutierung hat noch nicht begonnen.

4. Efficacy and Safety of Minocycline in Patients with Moderate to Severe Acute Ischemic Stroke (EMPHASIS)

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um randomisierte prospektive, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Phase 3 Studie, in der Wirksamkeit und Sicherheit der Anwendung von Minocyclin innerhalb von 72 h nach ischämischem Schlaganfall im Vergleich zu einer Placebogruppe untersucht werden soll. Darüber hinaus sollen Zeichen der Neuroinflammation zu verschiedenen Zeiten nach Ischämie untersucht werden.

Tierversuche sowie klinische Studien mit Minozyklin nach einem Schädel-Hirn-Trauma konnten zeigen, dass die Apoptoserate geringer, die Läsionsgröße kleiner und bei Tieren das funktionelle

Outcome signifikant besser sind. Daher erscheint auch die Anwendung beim ischämischen Schlaganfall sinnvoll, um eine Verminderung des Auftretens von Apoptose in den Randbereichen eines ischämischen Schlaganfalls und in den grenzwertig perfundierten Bereichen zu erzielen. Um solide Aussagen treffen zu können, ist nach biometrischer Planung die Anzahl von 1672 Teilnehmern notwendig.

Condition or disease 	Intervention/treatment 	Phase 
Ischemic Stroke , Acute	Drug: Minocycline hydrochloride capsule Drug: Placebo capsules of Minocycline hydrochloride capsules	Phase 3
Arm 	Intervention/treatment 	
Active Comparator: Minocycline treatment group Minocycline Hydrochloride Capsules (50 mg per capsule) The first dose should be given immediately after randomization (within 30 minutes); 200mg (4 capsules) for the first dose; Subsequently, 100mg (2 capsules) will be administered once every 12 hours, a total of 9 times (lasting 4.5 days; the subject with dysphagia will be administrated through a nasal feeding tube)	Drug: Minocycline hydrochloride capsule 50 mg per capsule, containing 50mg of Minocycline Hydrochloride.	
Placebo Comparator: Minocycline placebo-control group Placebo of Minocycline Hydrochloride capsules (50mg per capsule, containing 0 mg of Minocycline) The method of administration was the same as that of treatment group.	Drug: Placebo capsules of Minocycline hydrochloride capsules 50 mg per capsule, containing 0mg of Minocycline Hydrochloride.	

Die genauen Ein- und Ausschlusskriterien sowie die genauen Endpunkte sind unter der Trialnummer *NCT05836740* (*clinicaltrials.gov*) nachzulesen.

Inclusion criteria:

1. $18 \leq \text{Age} \leq 80$ years old;
2. Patients with acute ischemic stroke confirmed by CT or MRI within 72 hours of onset;
3. $4 \leq \text{NIHSS} \leq 25$, and $\text{la} \leq 1$;
4. First stroke or mRS 0-1 before the onset of current stroke;
5. Patients or his/her legal representatives are able to understand and sign the informed consent.

Primäres Zielkriterium:

Primary Outcome Measures  :

1. mRS score 0-1 [Time Frame: At 90 ± 7 days after randomization.]

Modified Rankin Scale score.

Sekundäre Outcome Untersuchungen schließen neurologische Scores wie NIHSS, MOCA etc. ein. Darüber werden frühe neurologische Verschlechterungen, Rezidive von ischämischen Schlaganfällen, Ausmaß der Neuroinflammation (an Hand entsprechender Marker wie NFL, S-100B) untersucht.

Stand: Studie angemeldet und Ethikvotum vorhanden, Rekrutierung hat noch nicht begonnen.

5. Effects of Remote Ischemic Conditioning on Cerebral Hemodynamics in Patients With Ischemic Stroke (RICCH-IS)

Eine weitere aktuell sehr interessante „Therapieoption“ nach ischämischem Schlaganfall ist das „remote ischemic conditioning (RIC)“. Hier soll durch periphere Präkonditionierung die Ischämietoleranz erhöht werden. Durch intermittierende Ischämie einer Extremität sollen

entsprechende inflammatorische und auch neuroprotektive Kaskaden aktiviert werden, was im Falle eines ischämischen Schlaganfalles dann zu einem besseren Outcome führen soll. Dazu gibt es aktuell eine ganze Reihe von Studien, so dass die hier beschriebene nur ein Beispiel darstellt.

Es handelt sich um eine randomisierte doppelblinde klinische Interventionsstudie. Untersucht wird der Effekt von RIC auf die zerebrale Hämodynamik bei Patient:innen mit akutem ischämischem Schlaganfall. Die biometrische Planung ergab eine Fallzahl von 120 Teilnehmern.

Condition or disease ¹	Intervention/treatment ¹	Phase ¹
Acute Ischemic Stroke	Procedure: Remote ischemic conditioning Procedure: Sham remote ischemic conditioning	Not Applicable

Inclusion Criteria:

1. Age ≥18 years, <80 years, both sex;
2. Patients with a clinically definite diagnosis of acute ischemic stroke who are able to commence RIC treatment within 72 hours of stroke onset;
3. Baseline National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS) score <25;
4. Pre-onset modified Rankin Scale (mRS) score ≤ 1;
5. Glasgow Coma Scale score ≥8;
6. Signed and dated informed consent is obtained.

Wichtigste Ausschlusskriterien:

Exclusion Criteria:

1. Patients who have undergone thrombolytic therapy or endovascular therapy;
2. Inability to cooperate sufficiently to complete the cerebral autoregulation examination (e.g., due to a condition such as agitation, drowsiness, arrhythmia, etc.) during the recording;
3. Presence of other intracranial lesions, such as cerebrovascular malformations, cerebral venous thrombosis, tumors, and other brain lesions;
4. severe hepatic and renal dysfunction or failure;
5. Patients with hematological disease, abnormal coagulation function, bleeding tendency, and platelet <100×10⁹/L;

Intervention:

Arm ¹	Intervention/treatment ¹
Active Comparator: RIC Remote ischemic conditioning (RIC) is induced by 4 cycles of 5 min of healthy upper limb ischemia followed by 5 min reperfusion. Limb ischemia was induced by inflation of a blood pressure cuff to 200 mm Hg. RIC will be conducted twice daily for 7 consecutive days.	Procedure: Remote ischemic conditioning Remote ischemic conditioning (RIC) is induced by 4 cycles of 5 min of healthy upper limb ischemia followed by 5 min reperfusion. Limb ischemia was induced by inflation of a blood pressure cuff to 200 mm Hg.
Placebo Comparator: Sham RIC Remote ischemic conditioning (RIC) is induced by 4 cycles of 5 min of healthy upper limb ischemia followed by 5 min reperfusion. Limb ischemia was induced by inflation of a blood pressure cuff to 60 mm Hg. RIC will be conducted twice daily for 7 consecutive days.	Procedure: Sham remote ischemic conditioning Remote ischemic conditioning (RIC) is induced by 4 cycles of 5 min of healthy upper limb ischemia followed by 5 min reperfusion. Limb ischemia was induced by inflation of a blood pressure cuff to 60 mm Hg.

Untersucht werden Unterschiede in der Phasen-Verschiebung als Maß der dynamischen zerebralen Autoregulation 7 Tage nach RIC/sham-RIC zwischen den Gruppen. Zudem wird der kontinuierliche zerebrale Blutfluss (CBFV) in cm/sec mit Hilfe einer entsprechenden Doppleruntersuchung ermittelt. Zusätzlich wird der arterielle Blutdruck (ABP) aufgezeichnet und die Daten mittels MATLAB analysiert und die PD ermittelt.

Stand: Rekrutierung noch nicht begonnen.

6. Cerebral Oxygenation and Metabolism and Severe Head Injury in Paediatrics (COMetSHIP)

Kinder haben eine höhere Rate an Schädel-Hirn-Traumata als alle anderen Altersgruppen mit einer deutlich höheren Mortalität.

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine prospektive klinische Fall-basierte Beobachtungsstudie. Mit Hilfe der Beobachtungs- und der Outcomedaten soll untersucht werden, welche Faktoren für die erhöhte Mortalität verantwortlich sein könnten.

Die Hirnschädigung, die zum schlechten Outcome führt, entsteht in den ersten Stunden und Tagen nach der Verletzung. Dazu gehören neben der initialen Schädigung das Hirnödem sowie ein schlechter Sauerstofftransport in das Gehirn.

Aktuell fokussiert das Management dieser Kinder auf die Messung des intrakraniellen Druckes, aber dies reicht nicht aus, um alle möglichen Problemfaktoren zu überwachen.

Daher soll in der Studie untersucht werden, ob die Behandlung durch die Anwendung eines Monitoringsystems das auch die Sauerstoffversorgung (PbtO2) und Mikrodialysedaten aufzeichnet verbessert werden kann. Diese Messsonden sind bereits bei vielen akuten Hirnschädigungen beim Erwachsenen im Einsatz.

Biometrische Planung: 50 Patienten im Alter von 3 bis 16 Jahren mit schwerem Schädel-Hirn-Trauma

Condition or disease ⓘ	Intervention/treatment ⓘ
Traumatic Brain Injury	Other: Observational study: neuromonitoring

Einschluss/Ausschlusskriterien:

Study Population

Paediatric patients with severe brain injury undergoing multimodality neuromonitoring

Criteria

Inclusion Criteria:

- Patients admitted with brain injury requiring ventilation and ICP monitoring
- Age group: 3 years and 16 years (children under the age of three years are excluded as the triple bolt for multimodality monitoring is not currently used for this age group)

Exclusion Criteria:

- Bleeding diathesis
- Patient unlikely to survive more than 24 hours

Intervention:

Group/Cohort ⓘ	Intervention/treatment ⓘ
Paediatric patients with severe traumatic brain injury undergoing multimodality monitoring <ul style="list-style-type: none"> • Patients admitted with brain injury requiring ventilation and ICP monitoring • Age group: 3 years and 16 years (children under the age of three years are excluded as the triple bolt for multimodality monitoring is not currently used for this age group) 	Other: Observational study: neuromonitoring collection of multimodality neuromonitoring data including ICP, brain tissue oxygen tension, cerebral microdialysis data

Zielkriterien:

Primary Outcome Measures ⓘ :

1. Mortality [Time Frame: 30 days]
2. Mortality [Time Frame: 12 months]

Secondary Outcome Measures

1. Functional outcomes [Time Frame: 6 and 12 months]
Assessed using the Pediatric Quality of Life Inventory
minimum score = 0 maximum score = 100 higher score indicates a better outcome
2. Functional outcomes [Time Frame: 6 and 12 months]
Assessed using the Glasgow Outcome Scale - Extended Pediatric Revision
minimum value = 1 maximum value = 8 higher value indicates a worse outcome
3. Correlation of lactate to pyruvate ratio (LPR) with intracranial pressure, cerebral perfusion pressure and brain tissue oxygenation [Time Frame: End of Neuro-monitoring period (upto 2 weeks)]
LPR values are indicative of the anaerobic metabolism and substrate deliver. From adult studies, LPR >25 is considered abnormal. The investigators will be assessing LPR values with the other neuro-**monitoring** variables as described above to assess whether the same values are applicable in children.
There will be LPR readings every hour from microdialysis samples.
4. Functional outcomes in relation to LPR [Time Frame: 6 and 12 months]
Correlation of LPR with functional outcomes as assessed by Glasgow Outcome Scale- Extended Pediatric and Pediatric Quality of Life Inventory

Status: Rekrutierung läuft.

7. Early Minimally Invasive Image Guided Endoscopic Evacuation of Intracerebral Hemorrhage (EMINENT-ICH)


Die spontane supratentorielleintrazerebrale Blutung (SSICH) ist die zweithäufigste Form des „Schlaganfalls“, hat aber im Verhältnis zur ischämischen Schädigung eine wesentlich höhere Mortalität und Morbidität, mit einer Mortalität von fast 50% innerhalb des ersten Jahres. Bisherige Studien zur operativen Beeinflussung des Outcomes mittels Hämatomevakuierung im Vergleich zum konservativen Vorgehen haben keine relevante Verbesserung des Outcomes nach SSICH belegen können. Minimal invasive Eingriffe haben sich bei der Behandlung von intraventrikulären Blutungen bereits in mehreren Studien bewährt. Bei einer SSICH fehlen allerdings große randomisierte Studien im Hinblick auf die Vorteile einer frühen navigationsgesteuerten minimal invasiven Hämatomevakuierung.

Ob diese Form der Therapie der Standardtherapie überlegen ist, soll im Rahmen der vorliegenden single-center, zweiarmigen, offenen randomisierten kontrollierten Studie untersucht werden.

Biometrische Planung: 200 Patienten im Alter von 18-85 Jahren müssen eingeschlossen werden, um entsprechende Power zu erreichen.

Condition or disease 	Intervention/treatment 
Intracerebral Haemorrhage	Procedure: Early minimally invasive image guided endoscopic hematoma evacuation Procedure: Best medical treatment (BMT)

Intervention:

Arm 
Experimental: Study Intervention Early minimally invasive image guided endoscopic hematoma evacuation as an add-on therapy to BMT performed within 24 hours after SSICH symptom onset.

Active Comparator: Control Intervention

Best medical treatment i.e. active blood pressure control, seizure prophylaxis and care as according to the current guidelines.

Inclusion Criteria:

- Spontaneous supratentorial intracerebral hemorrhage (SSICH), defined as the sudden occurrence of bleeding into the lobar parenchyma and/or into the basal ganglia and/or thalamus that may extend into the ventricles confirmed by imaging
- SSICH volume ≥ 20 mL < 100 mL
- Stable clot volume defined as absence of arterial spot sign (spot like/serpiginous appearance inside the hematoma and/or increase of $>33\%$ (as assessed using the formula $(A * B * C)/2$ of initial clot volume on follow-up imaging
- A focal neurological deficit consisting of either

Exclusion Criteria:

- SSICH due to known or suspected structural abnormality in the brain (e.g. vascular malformation, aneurysm, arteriovenous malformation (AVM), brain tumor) and/or brain trauma and/or hemorrhagic conversion of an ischemic infarction
- Multiple simultaneous intracranial hemorrhages (ICH) (e.g. multifocal ICH, chronic subdural hematoma (cSDH), acute subdural hematoma (aSDH), SAH)
- Infratentorial hemorrhage or midbrain extension/involvement of the hemorrhage
- Coagulation disorder (including anticoagulation) with an international normalized ratio (INR) of >1.5 which cannot be pharmacologically reverted until the planned time of evacuation

Die ausführlichen Ein- und Ausschlusskriterien sowie die detaillierte Beschreibung der Interventionen finden sie unter NCT 05681988 (clinicaltrials.gov).

Primäres Outcome:

Funktionelles Outcome anhand der modified Rankin Scale (mRS)

Sekundäres Outcome:

Es sind eine Reihe an sekundären Outcomeuntersuchungen geplant, u.a.:

- Mortalität,
- Quality of Life (PROMIS Fragebogen),
- MOCA und NIHSS und weitere.

Stand: Beginn der Rekrutierung am 09/2023

8. Die Rolle des Glymphatischen Systems bei der Entstehung von Vasospasmen und Chronischen Kopfschmerzen nach Subarachnoidalblutung (SAB)

Der genaue Entstehungsmechanismus des zerebralen Vasospasmus nach aneurysmatischer SAB ist nach wie vor nicht im Detail geklärt. Der überwiegende Teil der zu dieser Thematik laufenden Studien beschäftigt sich v.a. mit im Liquor oder Serum nachzuweisenden Einzelfaktoren (Beispiele sind das Neuropeptid Y, inflammatorische Marker wie die Interleukine etc). Daneben werden aber auch immer wieder eine potentiell genetische Komponente oder eine generelle „Überempfindlichkeit“ oder Hyperreagibilität der Hirngefäße wie beim reversiblen Vasokonstriktionssyndrom diskutiert. Letztere ist möglicherweise Grundlage der im Langzeitverlauf oft persistierenden chronischen Kopfschmerzen vom Spannungskopfschmerztyp.

Das Glymphatische System (durch Gliazellen vermittelter Lymphfluss) hat in den letzten Jahren an zunehmenden Interesse gewonnen, nachdem sein Einfluss bei neuroinflammatorischen Erkrankungen gezeigt werden konnte. Aquaporin-4 (Aqp-4) vermittelt erfolgt der Transport der Glymphe in das Hirnparenchym. Über Konvektion und Diffusion wird der Abtransport von Makromolekülen und potentiell auch kleinerer Moleküle gefördert. Dies könnte z.B. auch eine Anreicherung von Peptiden oder Molekülen, die potentiell zur Entstehung des Vasospasmus beitragen, zur Folge haben. Wiederum über Aqp-4 erfolgt dann der Übergang in die perivenösen Räume. Von dort wird die

Glymphe über meningeale Lymphgefäße und entlang der Hirnnerven zu den tieferen Lymphknoten abtransportiert.

Die vorliegende monozentrische prospektive Beobachtungsstudie soll einen potenziellen Zusammenhang von möglicherweise genetisch und/oder blutungsbedingten Veränderungen des glymphatischen Flusses und einer Hyperreagibilität der Gefäße mit Auftreten eines zerebralen Vasospasmus und/oder posthämorrhagischen chronischen Kopfschmerzen untersuchen.

Biometrie: Geplante Probandenzahl 90.

Einschluss/Ausschlusskriterien:

Einschlusskriterien	
Geschlecht: Alle	
Mindestalter: 18 Jahre	Höchster: kein Höchstalter
Weitere Einschlusskriterien: >18 Jahre • Einwilligung zur Teilnahme an der Studie durch Patienten oder bevollmächtigte Person • Aneurysmatische SAB vor >12 <36 Monaten ODER Diagnose Spannungskopfschmerzen gemäß der Diagnosekriterien nach International Classification of Headache Disorders (ICHD-3) ODER keine relevante Vorerkrankung	
Ausschlusskriterien	
-Relevante Vorerkrankungen (insbesondere Demenzerkrankungen; Kopfschmerzerkrankungen in der Anamnese; Hirntumor; entzündliche Erkrankungen des zentralen Nervensystems)	
- Eingeschränkte Kommunikationsfähigkeit (z.B. aufgrund von Sprachbarriere oder kognitiven Einschränkungen)	
-Schwangerschaft, Stillzeit	
- MRT-Kontraindikationen	

Arme der Studie:

Arm 1: Patienten mit SAB vor 1-3 Jahren

Arm 2: Patienten mit Spannungskopfschmerzen

Arm 3: gesunde Probanden

Primärer Endpunkt:

Quantitative Messung des glymphatischen Flusses mittels MR Bildgebung

Sekundärer Endpunkt:

Genetische Analyse von Aquaporin-4 auf „single nucleotide polymorphisms“

9. Osmotic therapy for Patients with Severe Subarachnoid Hemorrhage

Im Rahmen der SAB kommt es immer wieder zu Anstiegen des intrakraniellen Druckes. Die Therapie kann den Einsatz von Osmotherapeutika notwendig machen.

Die vorliegende Studie ist eine prospektive multizentrische Beobachtungsstudie, die sich mit dem Einsatz unterschiedlicher Osmotherapeutika bei Patient:innen mit SAB beschäftigt.

Im Detail soll untersucht werden, ob der Einsatz von 20% Mannitol und 10% Hypertoner Kochsalzlösung unter derselben osmotischen Äquivalentdosis im Rahmen eines intrakraniellen Druckanstieges oder dem Auftreten eines Hirnödems einen ähnlichen Einfluss auf das Outcome nach SAB haben. Hierbei erfolgt die Behandlung der Patienten nach dem Standard der jeweiligen Klinik, inklusive der freien Auswahl der osmotisch wirksamen Substanz, die zur Therapie eines Hirnödems oder des erhöhtem

intrakraniellen Druckes angewandt wird. Anschließend erfolgt die Auswertung der Daten im Hinblick auf die verwandte Substanz in Zusammenhang mit dem klinischen Outcome.

Biometrische Planung: 124 Patienten benötigt.

Einschluss/Ausschlusskriterien:

Inclusion Criteria:

- ①age ≥ 18 ; ②CT confirmed subarachnoid hemorrhage; ③Hunt-Hess 3-5级

Exclusion Criteria:

- previous decompressive craniectomy, a leakage or a drainage of cerebrospinal fluid, bilateral fixed and dilated pupils, unstable hemodynamic conditions, oliguric renal failure, hemoglobin $< 8\text{g/L}$, serum osmolality $> 320\text{ mOsm/L}$, combined with serious dysfunction of organs such as heart, lung, liver, and kidney; combined with severe electrolyte disturbances (especially serum sodium concentration $< 125\text{ mmol/L}$ or $> 170\text{ mmol/L}$) and blood gas dysfunction, which are difficult to correct in a short time; use of hypertonic treatment within 6h; pregnant.

Intervention:

1. Gabe von Mannitol und standardisiertes medical treatment (bei ICP Anstieg oder Hirnödem)
2. Gabe von hypertoner Kochsalzlösung und standardisiertes medical treatment (bei ICP Anstieg oder Hirnödem)
3. Substanz vom Behandler frei wählbar
4. Anschließend Bericht über die Outcomeergebnisse und Vergleich der beiden Substanzen

Primäres Outcome:

Modified Rankin Score am Tag der Entlassung

Sekundäres Outcome:

Modified Rankin Score nach 6 Monaten

Stand: Rekrutierungsbeginn 07/2023

Bericht über den Stand der letzten Studien, die 2022 vorgestellt wurden:

Don't PERISH von Dr. Katja Wartenberg → Rekrutierung läuft noch.

„**Prognostication Factors**“ der wichtigsten neurologischen Erkrankungen in Zusammenarbeit der DGNI mit der NCS: Arbeiten sind abgeschlossen und erste Bereiche wurden bereits publiziert.

BOOST III und **BONANZA Trial**: Rekrutierung noch nicht abgeschlossen.

Neurogenic Myocardial and Lung Injury in SAH Patients:

Rekrutierung fast komplett.

FINISHER Studie:

Rekrutierung etwa zur Hälfte abgeschlossen.

Find AF-2 Studie

Zum 01.07.2023 wurden 3721 Patienten eingeschlossen, d.h. 72% erreicht, Rekrutierung läuft weiter.

SWITCH Studie

Zum aktuellen Datum sind 201 Patienten eingeschlossen, geplant 300 → Rekrutierung wurde zum 01.05.2023 beendet, da die Rekrutierung schleppend lief und kein weiteres Funding vorhanden war. Publikation der Ergebnisse folgt